Aus der Abteilung für experimentelle Chirurgie
und pathologische Biochemie an der
Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn
Vorstand: Prof. Dr. W. Lorenz

HISTAMIN UND STRESSULKUSPATHOGENESE: HISTAMINGEHALTE IM MAGEN UND IN VERSCHIEDENEN ORGANEN DER RATTE UNTER NORMAL- UND STRESSBEDINGUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

MAXIMILIAN REICH
aus Rottenegg

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Abteilung für experimentelle Chirurgie
und pathologische Biochemie an der
Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn
Vorstand: Prof. Dr. W. Lorenz

HISTAMIN UND STRESSULKUSPATHOGENESE: HISTAMINGEHALTE IM MAGEN UND IN VERSCHIEDENEN ORGANEN DER RATTE UNTER NORMAL- UND STRESSBEDINGUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

MAXIMILIAN REICH

aus Rottenegg

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 31.03.1978
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath
Referent: Prof. Dr. med. W. Lorenz
Correferent: Prof. Dr. med. dent. H. Bernhardt

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546006_0051

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Mechanismen der Stressulkuspathogenese	1
1.1.1.	Erhöhter Vagustonus	2
1.1.2.	Erhöhter Sympathikotonus	4
1.1.3.	Vermehrte Freisetzung von adrenocorticotropem Hormon	4
1.2.	Die Ratte als Versuchstier zur Erzeugung von hämorrhagischen Erosionen	10
1.3.	Nachweis von Histaminfreisetzung als Ursache für Stressulkusentstehung: Die Bedeutung des Histaminspiegels im Gewebe	12
2.	Ziel der Arbeit	17
3.	Material und Methodik	18
3.1.	Material und Reagentien	18
3.1.1.	Versuchsmaterial	18
3.1.2.	Reagentien	19
3.2.	Experimentelle Anordnung	19
3.2.1.	Histaminbestimmung bei verschiedenen Rattenstämmen	19
3.2.2.	Stressulkuserzeugung und Histaminbestimmung im Magengewebe zu verschiedenen Stresszeiten	19
3.2.3.	Histaminbestimmung im Magengewebe und in verschiedenen anderen Organen der Ratte nach 8 Stunden Stressdauer (Immobilisation)	24
3.3.	Histaminbestimmung	24
3.3.1.	Isolierung von Histamin aus Rattenmägen	24
3.3.2.	Ionenaustauschchromatographie an Dowex 50	25
3.3.3.	Die fluorometrische Bestimmung	25
3.4.	Statistik	26
4.	Ergebnisse	27

		Seite
4.1.	Histamingehalte der Organe verschiedener Rattenstämme	27
4.2.	Histamingehalte und Stressulzera in der Magenwand bei Ivanovas-Ratten nach verschiedenen Zeiten eines Immobilisationsstresses	30
4.3.	Histamingehalte verschiedener Organe von Ivanovas-und Hannover-Ratten nach 8 Stunden Immobilisationsstress	32
4.4.	Reproduzierbarkeit der Histaminbestimmung über Monate als Voraussetzung für den Nachweis von Veränderungen des Histamingehaltes im Gewebe	36
5.	Diskussion	39
5.1.	Histamingehalte in Organen verschiedener Rattenstämme	39
5.2.	Veränderungen im Histamingehalt der Magenwand durch Immobilisationsstress	40
5.3.	Reproduzierbarkeit der Histaminbestimmungen über längere Versuchsperioden	41
6.	Zusammenfassung	43
7.	Literatur	44

1. EINLEITUNG:

1.1. Mechanismen der Streßulkuspathogenese.

Zahlreiche Untersuchungen über die Ursachen der Entstehung des gastroduodenalen Ulkus haben bis heute zu keinem eindeutigen Ergebnis geführt. Als pathogenetischer Faktor ist lediglich das peptische Gemisch aus Salzsäure und proteolytischen Enzymen unbestritten. Es besteht weitgehende Einigkeit darin, eine Unterteilung verschiedener Formen von Geschwüren vorzunehmen, deren Pathogenese sich offensichtlich unterscheidet: zum Beispiel das Magen- und Duodenalulkus, das chronische Ulkus und das akute bzw. perakute Ulkus, das durch endogene Faktoren (hormonelle Stimulierung) oder durch exogene Faktoren (Arzneimittel) hervorgerufene Ulkus.

Das perakute, im Verlauf weniger Stunden bis zwei Wochen entstehende Ulkus unterscheidet sich vom chronischen Ulkus vor allem durch eine geringe Bindegewebsbildung in Form von Granulation- oder Narbengewebe. Makroskopisch erscheint das Streßulkus wie ein ausgestanzter Defekt der Magenschleimhaut (Katz und Siegel, 1968)
Kennzeichnend für diese akuten Läsionen der Magenschleimhaut sind die meist fehlende Ulkusanamnese, die geringen Symtome und die häufig atypische Lokalisation im Magen oder Zwölffingerdarm sowie das Auftreten mehrerer Geschwüre gleichzeitig. Die Diagnose "Streßulkus" wird im allgemeinen erst nach Auftreten von Komplikationen (Blutung, Perforation) gestellt.

Nach Selye (1948) sind gastrointestinale Erosionen das regelmäßigste Symptom einer vorherrschenden Streßsituation. Bekannt ist das gehäufte Auftreten von perakuten Ulzera bei Verbrennungen von über 15% der Körperoberfläche ("Curling-Ulkus") (Abb.1). Weiterhin wurden sie nach schweren Traumen und Blutverlusten beobachtet, nach ausgedehnten chirurgischen Eingriffen, besonders bei Karzinomkranken (Spirgi und Rosetti, 1968), respiratorischer und kardialer Insuffizienz. Beschrieben wurden Streßulzera bei septischen Krankheitsbildern, Peritonitiden, Tetanus, Gasbrand, Typhus, Pneumonien und anderan Infektionskrankheiten (Fletcher und Harkins, 1954).

Eine weitere Form des perakuten Ulkus wird nach seinem Erstbeschreiber Cushing - Ulkus genannt. Es tritt bei Hirntumoren, Poliomyelitis, Tabes, nach Schädeltraumen und nach chirurgischen Eingriffen am Gehirn auf. Auch in der Transplantationschirurgie ist das Auftrten von Streßulzera eine gefürchtete Komplikation (Uhlschmid und Legiandér 1977). Die Entstehung des Streßulkus wurde vor allem mit drei Faktoren in Zusammenhang gebracht.

1.1.1. Erhöhter Vagustonus.

Er kommt bei Eingriffen am Gehirn oder bei Erkrankungen des Zentralnervensystems durch Reizung von Vaguszentren im Hypothalamus zustande und stimuliert die Säure- und Pepsinsekretion des Magens. Durch anticholinerge Substanzen lassen sich Streßulzera teilweise verhindern (Bonfils und Lambling, 1963; Brodie und Hanson, 1960; Rosenberg, 1967). Auch die Vagotomie erweist sich erfolgreich (Göksen, 1968).

- Verbrennungen (Curling-Ulkus)
- Polytrauma
- Respiratorische und kardiale Insuffizienz
- Infektionen (Sepsis, Peritonitis, Tetanus)
- Ausgedehnte chirurgische Eingriffe
- Transplantationen
- Arzneimittel (Aspirin, Indomethacin, Glucocorticoide, Alkohol)

Abb.1 Schwere Erkrankungen, und andere Stress-situationen sowie Arzneimittel, bei denen häufig hämorrhagische Erosionen beobachtet wurden.

1.1.2. Erhöhter Sympathikotonus.

Hinweise auf die Bedeutung eines Sympathikotonus bei der Pathogenese des Streßulkus ergeben Befunde, nach denen α-Methyldopa und Guanethidin die Entstehung von Streßulzera weitgehend verhindern können (Djahanguiri et al., 1967; Emås, 1964).

1.1.3. Vermehrte Freisetzung von adrenocorticotropem Hormon.

ACTH-Ausschüttung bedingt eine erhöhte Glucocorticoidkonzentration im Blut. Sie erreicht so hohe Werte, daß sie den Konzentrationen nach Verabreichung von Steroiden entspricht. Eine gemeinsame Betrachtung von Streß- und Steroidulkus erscheint aus diesem Grunde angebracht.

1.1.4. Die genannten Mechanismen der Entstehung des Streß- und Steroidulkus vermögen aber folgende Erscheinungen nicht zufriedenstellend zu erklären: die zum Teil unregelmäßig-beobachtete Steigerung der Magensaftsekretion durch Glucocorticoide. Nach Cooke (1967) müßte ein Enzym gesucht werden, das die Steigerung der Magensaftsekretion durch Glucocorticoide erklären könnte. Die Histidindecarboxylase des Magens, die Histidin zu Histamin und CO_2 umsetzt, bietet sich hierfür an (Lorenz und Pfleger, 1968).

Die Durchblutungsstörungen der Magenschleimhaut äußern sich in einer starken Blutfülle der Kapillaren der oberen Schleimhautschichten und in einer erhöhten Permeabilität der Kapillarwand mit Hämorrhagien (Guth und Hall, 1966). Histamin erweitert aber die präkapillären Sphinkter und erhöht die Gefäßpermeabilität. Daß Histamin perakute

Ulzera zu erzeugen vermag, wurde von Büchner und Molloy (1927), und danach von vielen anderen Autoren nachgewiesen.

Folgende tierexperimentellen Befunde sprechen für eine Beteiligung des Histamin-Histidindecarboxylase-Systems an der Pathogenese des Streßulkus: bei der Ratte wird die Aktivität der Histidindecarboxylase des Magens durch Glucocorticoide auf das Drei- bis Sechsfache gesteigert (Schayer, 1956,1959; Telford und West, 1961). Dies geschieht wahrscheinlich durch eine vermehrte Apoenzymsynthese (Induktion). Die Ausscheidung von Histamin im Urin nach Verabreichung von Glucocorticoiden nimmt bei Ratte, Maus (Schayer, 1953) und auch beim Menschen (Mitchell und Code, 1959) zu, was für eine gesteigerte Histaminbildung in vivo spricht. Streß durch Kälte oder durch Immobilisation des Versuchstieres führt ebenfalls zu einer auf das Mehrfache der Norm erhöhten Aktivität der Histidindecarboxylase (Schwartz et al., 1966; Telford und West, 1961). Aminoguanidin, ein spezifischer Hemmstoff des Histaminabbaus, erhöht die Zahl der Streßulzera bei Ratten.

Brocresin (NSD 1055), 3-Hydroxy-4-brombenzyloxyamin, ein starker Hemmstoff der Histidindecarboxylase in vitro und vivo, verringert die Zahl der Streßulzera (Levine und Senay, 1968). Abnahme des Histamingehaltes der Magenschleimhaut durch Behandlung der Ratte mit einer pyridoxinarmen oder pyridoxinfreien Diät verringert bei Ratte und Meerschweinchen die Zahl und Größe der Streßulzera (Ritchie et al., 1967a, 1967b). Streß (Guth und Kozbur, 1968, 1969), ACTH und Glucocorticoide (Räsänen, 1960, 1961, 1962,1963) führen zu einer Degranulierung der Mastzellen

in den oberflächlichen Schleimhautschichten. Diese experimentellen Befunde weisen darauf hin, das das Histamin-Histidindecarboxylase-System bei der Genese des Streß-und Steroidulkus im Tierexperiment eine wichtige Rolle spielt.

Aber auch klinische Befunde lassen sich mit der Beteiligung von Histamin bei Streßulkus in Einklang bringen: Zunächst sei daran erinnert, daß schon 1927 Büchner und Molloy und danach viele andere Autoren durch exogene Histaminapplikation Erosionen im Tierversuch erzeugen konnten. 1968 beschrieben Katz und Siegel, daß auch beim Menschen im Rahmen des maximalen Histamintests zur Stimulierung der Magensaftsekretion hämorrhagische Erosionen gastroskopisch zu beobachten waren. Nach Lorenz et al., (1972a) wird durch diese exogene Histaminzufuhr beim Menschen eine beträchtliche Erhöhung des Plasmahistaminspiegels erreicht. Als empfindlichste Reaktion des Organismus hierauf kann parallel hierzu die vermehrte Magensaftsekretion gemessen werden.
Steigerungen des basalen Plasmahistaminspiegels um das Drei- bis Vierfache rufen dabei etwa eine halbmaximale Magensaftsekretion hervor (Lawrie et al., 1964). Bei einer Erhöhung auf das Zehnfache, die durch die Dosis im maximalen Histamintest hervorgerufen wird, treten trotz Antihistaminikumgabe kardiovaskuläre Symptome wie Tachykardie auf. Es stellt sich nun die Frage, ob beim Menschen auch durch endogene Histaminzufuhr (Histaminfreisetzung) eine Erhöhung des Plasmahistaminspiegels auf physiologisch oder gar pathophysiologisch wirksame Werte verursacht wird. Durch direkte, fluorometrische Messung von Histamin konnten

Lorenz et al., (1972a) erstmals eine Plasmahistaminspiegelerhöhung beim Menschen nach Applikation von Narkotika beweisen: Durch intravenöse Gabe üblicher Dosen des Narkosemittels Propanidid (7mg/kg) oder Thiopental (5mg/kg) kam es innerhalb von 5 Minuten nach Beendigung der Injektion zu einer etwa fünf-fachen Erhöhung des basalen Plasmahistamingehaltes (Abb.2). Gleichzeitig mit der Erhöhung des Plasmahistaminspiegels von 0,8 auf 3mg/ml wurde die auf Grund der Versuche mit exogenem Histamin zu erwartende Zunahme der Säuresekretion auf 0,2 mval/min. gemessen, also eine wenigstens halbmaximale Sekretion auf 0,2 mval/h. Der gleichzeitige signifikante Rückgang der basophilen Granulozyten des Blutes um 30% des Ausgangswertes könnte auf eine Freisetzung des Histamins aus diesen Zellen hinweisen. Außer bei Thiopental und Propanidid wurde ein Anstieg der Plasmahistaminkonzentration noch bei Althesin, einem neuen Anästhetikum auf Steroidbasis, sowie bei Methohexital gefunden (Abb.2).

Auch andere Medikamente, die intra- und postoperativ verwendung finden, führen zu einer Erhöhung des Plasmahistaminspiegels (Abb.3). Aber nicht nur die Medikamente, sondern auch der klinische Eingriff insgesamt führt bei einzelnen Patienten zu erhöhten Plasmahistaminspiegeln. Die Histaminkonzentrationen im Plasma und im Blut von Patienten wurden vor, während und nach Operationen untersucht. Bei 6 von 22 Patienten wurden nach chirurgischen Eingriffen erhöhte Plasmahistaminspiegel festgestellt (Lorenz et al., 1974). Der Zeitpunkt der maximalen Zunahme des Plasmahistamins variierte, er lag aber bei fünf von sechs Patienten innerhalb der ersten vier Stunden nach der Operation.

Narkotikum	Histaminkonzentration (ng/ml) vorher	3-5 min.nachher	Anstieg %	Signifika
Thiopental	0,8 ± 0,3	4,2 ± 3,1	+ 430	$p < 0,01$
Propanidid	0,85 ± 0,3	3,8 ± 2,1	+ 350	$p < 0,005$
Althesin	0,4 ± 0,2	1,2 ± 1,2	+ 200	$p < 0,1$
Methohexital	0,7 ± 0,4	2,0 ± 0,9	+ 185	$p < 0,005$

Abb.2 Maximaler Anstieg des Plasmahistaminspiegels nach i.v. Injektion verschiedener Narkotika beim Menschen. Nach Seidel et al. (1973)

Arzneimittel		Zahl der Testpersonen	Dosis (mg/kg bzw. ml/kg)	Ergebnis der Prüfung
Anaesthetica und Hypnotica	Epontol	24	5 - 7	+
	Trapanal	15	5	+
	Brevimytal	10	2,5	+
	Althesin "Glaxo"	8	0,075	+
	Rohypnol "Roche"	10	0,02	+
	Etomidate	9	0,2	-
Muskel-relaxantien	Lysthenon	8	0,7	+
	Alloferin	8	0,15	+
	Pancuronium	8	0,1	+
Prämedi-kation	Atropin	36	0,01	+
	Atosil	10	0,4	-
	Fenistil	8	0,04	-
Protease-inhibitoren	Trasylol	10	6000 E/kg	-
Plasma-substitute	Haemaccel	40	6	+
	Gelifundol	10	6	+
	Makrodex	35	6	+
	Plasmasteril	20	6	+

Abb.3 Histaminfreisetzung beim Menschen durch Arzneimittel, die während Anästhesie und chirurgischen Eingriffen verwendet werden. Nachweis durch Plasmahistaminbestimmung nach Lorenz et al., 1972; + = nachgewiesen, - = nicht nachweisbar. Nach Lorenz et al., 1977.

In all diesen sechs Fällen wurde eine Bauchoperation durchgeführt; wogegen bei Patienten, bei denen eine Lungenresektion vorgenommen wurde, sich kein Anstieg der Plasmahistaminkonzentration zeigte. Der deutlichste Hinweis für Histaminfreisetzung bei Stressulkus ergibt sich aus der prophylaktischen Wirksamkeit von Histamin- H_2 - Rezeptorantagonisten (Cimetidin) bei stressulkusgefährdeten Patienten, z.B. bei Niereninsuffizienz (Dykes et al., 1976) und beim Leberversagen (Mac Dougall et al., 1976).

1.2. Die Ratte als Versuchstier zur Erzeugung von hämorrhagischen Erosionen.

Einen für das einzelne Individuum übermächtig empfundenen Stressor, wie langdauernde Restraints, Kälteeinwirkung, Traumen, Operationen und anderes beantwortet der Organismus durch nervale oder humorale Alarmreaktionen. Diese führen bei der weiblichen Ratte zur Entstehung von Erosionen der Magenschleimhaut, wobei der pathophysiologische Mechanismus der Stressulkusentstehung noch nicht geklärt ist. Feifel et al., 1972; zeigten den Anstieg der Plasmahistaminkonzentration im Hypothermie-Stress bei Ratten. Eine Blockierung des Histaminabbaues durch Aminoguanidin führte zu einer weiteren signifikanten Erhöhung der Ulkusrate bei diesen Tieren.

Bei der Ratte lassen sich Stressulzera auf verschiedene Art und Weise erzeugen (Fröhlich, 1977):

1. Zwangshaltung in verschiedenen Modellen (Singh, 1967a und 1967 b) wie z.B. mittels Pflaster, Netz, Zylinder und Gips.

2. Kälte (Rosenberg, 1967), Kühlraum- und Schwimmversuche (Pfeiffer, 1971).

3. Pharmaka, wie Polymyxin B (Moreno et al., 1962), Reserpin (Kim and Shore, 1963; Räsänen, 1966; Sanry and Sawry,1964); Salizylate, Phenylbutazon (Dascalaskis, 1966); Serotonin (Nicodijevic und Vanov, 1960); Cortison (Bonfils, 1957; Moreno und Bonfils, 1962) und Histamin (Eagleton und Watt, 1971; Watt, 1963; Hay et al., 1942).

4. Operative Methoden (Shay et al., 1945; Skoryna et al., 1971).

5. Psychische Methoden wie Elektroschock (Rosenberg, 1967).

Aus der Fülle dieser Möglichkeiten wählten wir den Streß der Immobilisation und die Methode des Eingipsens. Ein großer Vorteil dieser Immobilisationsmethode ist es, daß die Gipsmanschette körpergerecht geformt werden konnte, ohne Schmerzen bei den Tieren zu erzeugen. Die Bewegung wurde optimal eingeschränkt, ohne die Atmung zu behindern und ohne Verletzungen hervorzurufen, da der Gipspanzer innen durch synthetische Watte gepolstert wurde (Reimann et al., 1977). Es hatte sich in vielen Vorversuchen gezeigt, daß dieser Stressor die beste Reproduzierbarkeit erbrachte. Die Immobilisation stellte einen so starken Stressor dar, daß nach entsprechender Dauer zahlreiche Magenerosionen beobachtet werden konnten (Reimann et al., 1977).

Inwieweit dieser Restraint auf das menschliche Krankheitsbild übertragen werden kann, inwieweit durch mangelnde körperliche Bewegung z.B. im Krankenbett ein erhöhtes Risiko für die Entstehung akuter Ulzerationen herbeigeführt werden kann, dies bedarf weiterer Untersuchungen und Erklärungen.

1.3. Nachweis von Histaminfreisetzung als Ursache für Streßulkusentstehung: Die Bedeutung des Histaminspiegels im Gewebe.

Histaminfreisetzung kann mit direkten Methoden nachgewiesen werden.

1. Durch Messung der Zunahme des Histamins in Körperflüssigkeiten, wie Blut, Plasma, Magensaft, Speichel und Urin.

2. Durch Messung der Abnahme des Histamingehalts im Gewebe, wo es gespeichertes Histamin ist (Lorenz et al., 1974b).

Bei den direkten Methoden und Körpersäften, werden pharmakokinetische Prinzipien benutzt, um Zunahme und Abnahme der Histaminkonzentrationen darzustellen, entsprechend oder sehr ähmlich der Bateman-Funktion (Lorenz et al., 1974a).
Die Bestimmungsmethoden an Histaminspeichern beinhalten Histaminbestimmungen im gesamten Blut, in vom Blut isolierten Zellen, wie z.B. Leukozyten, Basophilen oder Thrombozyten, und in Organen wie z.B. Lunge, Haut oder Biopsien des Gastrointestinaltrakts.
Die zweite Gruppe der Methoden zeigt meist einen verminderten Histamingehalt, der aus den Histaminspeichern freigesetzt ist. Das freie biologisch aktive Histamin kann entweder mit diesen Methoden nicht direkt bestimmt werden, oder es benötigt ein künstliches Inkubationsmedium, das nicht vollständig der klinischen Situation entspricht. Weiterhin geraten diese Methoden oft in Konflikt mit Gewebeschäden, Hypoxie und Acidose, und gestatten deshalb meistens keine Messung der Kinetik des Freisetzungsprozesses. Aber beim Streßulkus kommt es ja nicht auf das freie Histamin im

Kreislauf an, sondern in erster Linie auf das freie Histamin in der Magenschleimhaut in der Nähe der hämorrhagischen Läsionen. Deshalb kann auf die Gewebebestimmung des Amins nicht völlig verzichtet werden.
Es gibt verschiedene Mechanismen, durch welche Histaminspiegel freien Histamins der Magenschleimhaut angehoben werden können: erhöhte Plasmahistaminkonzentrationen können bei Leberinsuffizienz und portocavalen Shunt auftreten; sie sind aber ausschließlich in akuten Situationen beobachtet worden, wie z.B. nach Einnahme von Arzneimitteln oder Operationen (Lorenz et al., 1972; Lorenz et al., 1974; Lorenz et al., 1976). Histamin kann in Stress-Situationen in ungewöhnlich hohen Mengen aus den Mastzellenspeichern des Magens freigesetzt werden. Erhöhte Bildung von (induziertem) Histamin kann durch verschiedene nervöse und humorale Faktoren darunter Stress hervorgerufen werden (Lorenz und Pfleger, 1968). Schließlich kann die Inaktivierung des Histamins durch Einflüsse auf die Histamin-Methyltransferase-Aktivität vermindert werden (Troidl et al., 1973; Barth et al., 1975) oder der Histamin-Zunahme (Lorenz et al., 1976).
Zur Zeit ist es nicht möglich die Konzentration des freien Histamins in der Magenschleimhaut in vivo zu messen. Um dieses Problem zu untersuchen, wurde die Konzentration von gespeicherten Histamin in der Mucosa des menschlichen Vormagens bestimmt, dies kann als wegweisend für die Histaminfreisetzung betrachtet werden, wie es in bestimmten "akuten" Situationen geschieht (Kahlson et al., 1964).
Aber bei der Ratte wird das Problem dadurch kompliziert, daß es mehrere Histaminspeicher gibt. Beim Menschen sind

es nur Mastzellen, und Veränderungen des Histamingehaltes entsprechen damit denen des Mastzellenhistamingehaltes im Magen (Enerbäck, 1966; Håkanson et al., 1970). Bei der Ratte gibt es wenigstens vier Histaminspeicher: typische Mastzellen, atypische Mastzellen, enterochromaffine Zellen und enterochromaffinartige Zellen. In anderen Organen der Ratte befindet sich aber Histamin nur in Mastzellen, die im Gastrointestinaltrakt aus atypischen Mastzellen bestehen,in den übrigen Organen aus typischen Mastzellen (Lorenz und Werle, 1968).
Bei jeder Spezies, die Ratte ausgenommen (Kahlson et al., 1964) ist es sehr schwierig die Histaminkonzentration durch irgendeine Behandlungsmethode zu verändern (Lorenz und Pfleger, 1968). Die Abnahme des Histamingehaltes bei duodenalen Ulkuserkrankungen erscheint bemerkenswert. (Troidl et al., 1976). Soweit man weiß, ist Histamin in der Magenschleimhaut des Menschen ausschließlich in den Mastzellen lokalisiert. Untersuchungen mit dem Fluoreszenzmikroskop haben gezeigt, daß Zellen dieses Gewebes, welche Lumineszenz nach Behandlung mit o-Phthaldialdehyd ausstrahlen, immer Mastzellen waren, wenn die Gewebeschnitte mit Toluidinblau gefärbt waren (Håkanson et al., 1969). Diese Beobachtungen standen im Gegensatz zu denen von Tobe und Tanaka (1972), welche beschrieben, daß die durch Histamin hervorgerufene Fluoreszenz in den Belegzellen entstand. Die Möglichkeit ist nicht auszuschließen. daß die von ihnen beobachtete Fluoreszenz von Mastzellen stammt, die in enger Beziehung zu den Belegzellen standen (es wurde jedoch keine Toluidin-blau-Färbung durchgeführt) (Lorenz et al., 1971). Nach Råsänen (1958) wurde die größte Dichte

von Mastzellen der Magenschleimhaut des Menschen tatsächlich in den Schichten gefunden, welche auch die größte Dichte an Belegzellen aufwiesen. Seine Entdeckung, daß eine geringere Dichte an "aufgespürten" Mastzellen bei Patienten mit einen Duodenalulkus als bei Gesunden besteht, unterstützt die Ergebnisse von Troidl et al., (1976). Die Entdeckung einer Abnahme von gespeichertem Histamin bei den der Duodenalulkus-Erkrankung legte zuerst die Hypothese nahe, daß dies möglicherweise von einer vermehrten Histaminfreisetzung bei dieser Art von Krankheit herrührt. In Kurzzeitexperimenten folgte in der Tat auf eine Abnahme des Gewebehistamingehaltes Histaminfreisetzung, Mastzellendegranulation und ein Auftreten von Aminen in Körperflüssigkeiten (Lorenz et al., 1973;1974b).

Ähnliche Ergebnisse erhielt man aus der Magenschleimhaut der Ratte, in der Histamin nicht aus Mastzellen abgesondert wird, sondern aus enterochromaffin-ähnlichen Zellen (Kahlson et al., 1964; Thunberg, 1967; Håkanson et al., 1967; Lundell, 1974). Da die Erkrankung an Ulkus duodeni ein chronisch lang-dauernder Prozess ist, ist die obige Hypothese nicht (völlig) überzeugend, aber nichtsdestoweniger verbleibt sie als eine mögliche Erklärung für die biochemischen Befunde. Die Wirkung der Histamin H_2-Rezeptor-Antagonisten,Metiamid und Cimetidin bei der Heilung von Duodenalulzera und Prophylaxe von Streßulzera, konnte durch zwei verschiedene Mechanismen erklärt werden:

1. Es wird verhindert , daß abnorm große Histaminmengen an H_2-Rezeptoren den Belegzellen entzogen werden.
2. Die Histamin-Methyltransferase in der Magenschleimhaut wird aktiviert, was zu einer schnelleren Inaktivierung

von freigesetztem Histamin führt. In vitro wurde dieser Effekt von Barth et al., (1973, 1973a) gezeigt. In vivo gibt es Erkenntnisse, welche diese Hypothesen unterstützen (Thjodleifsson und Wormsley, 1975).
Durch Deutung des Histamingehalts verschiedener Organe der Ratte läßt sich ein erster Zugang zu dem Problem gewinnen, daß Histamin unter Streß Veränderungen unterliegt, die auf Freisetzung oder gesteigerte Neubildung des Amins hinweisen.

2. Ziel der Arbeit

Um Veränderungen des Histamingehaltes im Gewebe beim Stress durch Restraint zu bestimmen, wurden folgende Ziele verfolgt.

2.1. Es wurde der Histamingehalt verschiedener Organe der Ratte mit einer spezifischen flourometrischen Methode gemessen. Dabei wurden verschiedene Rattenstämme untersucht, um die für die Versuche am besten geeigneten Stämme herauszufinden.

2.2. Bei einem Stamm (Sprague-Dawley-Ivanovas SIV 50) wurde der Histamingehalt der Magenwand zu verschiedener Zeit nach Stressbeginn gemessen und mit der Entstehung der Stressulzera in Beziehung gesetzt.

2.3. Bei zwei Stämmen wurde der Histamingehalt verschiedener Gewebe nach Stress durch Immobilisation für 8 Stunden gemessen.

2.4. Probleme der Reproduzierbarkeit von Histaminbestimmungen als Voraussetzung für den Nachweis von Veränderungen des Histamingehaltes nach Stress wurden untersucht.

3. Material und Methodik

Die Versuche wurden an insgesamt 1000 weiblichen Ratten durchgeführt. Ihr Gewicht betrug ausnahmslos 195-230g. Sie wurden zu je 5 Tieren in Einzelkäfigen gehalten, bei überwiegend Tageslicht, aber definierter Temperatur ($24\pm1^{o}C$) und definierter Luftfeuchtigkeit (60%). Zur Fütterung wurde pelletiertes Standartfutter der Fa. Altromin verwendet, sowie Leitungswasser ad libitum. Die Tiere wurden erst eine Woche eingewöhnt, bevor sie zu Versuchen herangezogen wurden.

Die Tiere stammten aus verschiedenen Züchtungen:

1) Sprague-Dawley, SIV 50, Ivanovas, normale Keimbesiedelung.
2) Sprague-Dawley, NIH/HAN, Zentralinstitut für Versuchstierzucht Hannover, SPF-Tiere.
3) Sprague-Dawley, Süddeutsche Versuchstierfarm, SPF-Tiere.
4) Wistar, Medizinische Versuchstierzuchten Jautz, Kisslegg, normale Keimbesiedelung.

3.1. Material und Reagentien

Zur Erzeugung der Streßulzera wurden folgende Materialien und Reagentien verwendet:

3.1.1. Versuchsmaterial

Gipsbinden, Biplatrix^{R}, Beiersdorf, 3m lang, 10cm breit. Synthetische Watte, Rolta^{R} (Hartmann), Korkplatten, 2mm Dicke.
Lupe, 4-fache Vergrößerung.
Stereomikroskop, Fl II, für Auflichtmikroskopie, bis zu 30-facher Vergrößerung (Fa. Leitz, Wetzlar).

3.1.2. Reagentien

Für die Histaminbestimmung wurden folgende Reagentien verwendet:

- Histamindihydrochlorid purissimum
- o-Phthaldiadehyd (unkristallisiert in Petroläther, Siedepunkt 40-60°C) Fluka, Buchs.
- Methanol, anorganische Säuren und Basen als Uvasol^{R} (Merck, Darmstadt)
- Dowex 50 WX-8 H^{+}, 200-400 mesh (Serva, Heidelberg)

Es wurde nur doppelt destilliertes Wasser (Quarzanlage Köttermann) eingesetzt.

3.2. Experimentelle Anordnung

3.2.1. Histaminbestimmung bei verschiedenen Rattenstämmen.

Die Histaminbestimmung in Organen verschiedener Stämme wurde konsekutiv, aber in einem kurzen Zeitraum von nur knapp 3 Monaten durchgeführt. Die Ivanovas-Tiere wurden vom 18.o3. - 27.o3.1974 untersucht, die Kissleg-Tiere vom 29.o4. - o2.o5.1974, die Tiere der süddeutschen Tierzuchtfarm vom 11.o5.1974 - 14.o5.1974, und die Hannover-Tiere vom 14.o5.-- 8.o6. desselben Jahres. Die Tiere wurden nach Äthernarkose zu Paaren geschlachtet, immer gegen 20 Uhr; die Organe wurden gepoolt. Sie wurden sofort nach Entnahme gewogen und in 9 Teilen 0,4 M $HClO_4$ homogenisiert. Darauf wurden sie bis zur Histaminbestimmung bei -20°C tiefgefroren.

3.2.2. Streßulkuserzeugung und Histaminbestimmung im Magengewebe zu verschiedenen Streßzeiten.

Die Versuche wurden vom o2.1o.1974 - 12.12.1974 durchgeführt. Um eine Streßulkuserzeugung unter möglichst

standardisierten Bedingungen so reproduzierbar wie möglich zu gestalten, wurde folgende Technik angewendet (Abb.4): Die Vorbereitung der Tiere, Umgebung, und Durchführung des einzelnen Experimentes wurden so viel wie nur möglich standardisiert. Die Standardisierung der Vorbereitung der Tiere bestand zunächst in einer einwöchigen Eingewöhnung der Ratten an ihre neue Umgebung. Jeweils die 5 Tiere kamen in einen Käfig, die später auch bei der Ermittlung der mittleren Ulkusrate verwendet wurden. Futter bekamen die Tiere einmal am Tag um 9 Uhr in der Frühe. Es bestand aus Altromin, während Wasser ad libitum zur Verfügung stand. 12 Stunden vor Versuchsbeginn wurde den Tieren das Futter entzogen; die Tageszeit des Versuchsbeginns war auf 6 Uhr morgens festgelegt. Die Umweltbedingungen wurden so standardisiert, daß die Tiere in einem ruhigen Raum untergebracht waren, wo Fremden der Zutritt untersagt war. Auf eine konstante Raumtemperatur um 24°C wurde geachtet, sie schwankte um 2°C. Die Luftfeuchtigkeit wurde bei 60% relativer Luftfeuchtigkeit konstant gehalten, die Beleuchtung war überwiegend Tageslicht.

Zur Standardisierung des einzelnen Versuches wurde dieser von denselben Personen durchgeführt, in Vorversuchen war jeder Handgriff eingeübt worden. Die Tiere wurden mittels Äthernarkose betäubt, wobei das Tier nach dem ersten Schwanken bzw. Umfallen sofort aus dem Narkosetopf herausgenommen wurde. Daraufhin wurde es zunächst mit synthetischer Watte gefesselt, wobei die Extremitäten an den Körper gedrückt wurden. So wurde eine schmerzfreie Fesselung ohne Unterkühlung

Prinzip:	Immobilisation durch Gipsmanschette
Tierstamm:	Ivanovas SIV 50 (weiblich)
Standardisiertes experimentelles Muster:	- Standardisierte Vorbereitung der Tiere - Standardisierung der Umgebung - Standardisiertes Verfahren für die einzelnen Versuche
Messungen:	- Öffnen der Gipsmanschette mit einer Schere, nachdem die Tiere durch einen Schlag auf den Kopf getötet wurden - Zählung der Ulzera mit Hilfe einer Lupe - Mikroskopische Überprüfung in kritischen Fällen - Mittelwert von 5 Tieren

Abb.4 Technik zur Erzeugung hämorrhagischer Magenläsionen der weiblichen Ratte.

gewährleistet, zum anderen aber ein Schutz vor etwaigen Drucknekrosen durch den Gips verhindert. Es folgte das Eingipsen mit einer 150 cm langen, 10 cm breiten und in 40°C Wasser erwärmten Gipsrolle, die gleichmäßig um den Körper der Ratte gewickelt wurde. Das eingegipste Tier wurde so lange in der Hand gehalten, bis der Gipspanzer hart war. Dadurch war ein Ausschlüpfen aus dem Gips praktisch vollständig verhindert.

Nach dem Ende der Immobilisation wurden die Tiere durch einen Schlag auf den Kopf getötet. Der Gipspanzer wurde mit einer Säge zerschnitten, der Magen herausgenommen, an der großen Kurvatur aufgeschnitten, und auf eine Korkplatte gespannt. Nach dem Säubern mit einem perchlorsäuregetränkten Tupfer wurden die Erosionen mit einem Auflichtmikroskop gezählt. Die mittlere Streßulkuszahl wurde als der arithmetische Mittelwert von je 5 Tieren ermittelt, die sich in demselben Käfig befanden. Dieses Vorgehen war notwendig, weil die Anzahl der Ulzera von Tier zu Tier erheblich schwankte, sehr kleine zahlreiche, wenigen großen konfluierenden Ulzera gegenüberstanden-Reimann et al., (1977).

Um auch den zeitlichen Ablauf der Versuche zu standardisieren, wurde das in Abb.5 dargestellte Zeitschema angewendet und bei jedem Versuch eingehalten. Jede Tiergruppe wurde durch die Zeitfolge einzeln fixiert, wodurch eine Zeit-Wirkungs-Kurve ohne Austauschbarkeit entstand. Von Gruppe zu Gruppe war der Zeitabstand von 30 min. notwendig, da das Eingipsen auch für ein geübtes Team einen gewissen Zeitraum erforderte. Als Kontrolltiere wurden Ratten verwendet,

Gruppe	Streßdauer (Stunden)	Immobilisation	
		Beginn	Ende (Tageszeit)
1	16	5.3o	21.3o
2	12	6.oo	18.oo
3	8	6.3o	14.3o
4	4	7.oo	11.oo
5	2	7.3o	9.3o
6	24	8.oo	8.oo
7	30	8.3o	14.3o
8	20	9.oo	5.oo

Abb.5 Zeitschema für die Erzeugung von Streßulzera bei weiblichen Ratten über einen Zeitraum von 30 Stunden.

die zu derselben Zeit wie die gestreßten Tiere getötet wurden. Sie befanden sich im selben Raum, und wurden ebenso wie die gestreßten Ratten zu je 5 Tieren in einem Käfig gehalten. Sie hatten auch für 24 Stunden vor dem Versuch gefastet; dies wurde während des Versuches fortgesetzt. Die Kontrolltiere unterschieden sich von den gestreßten Tieren nur durch das Fehlen der Immobilisation ("Läufer").

Nach dem Auszählen der Erosionen wurde das Magengewebe von fünf Tieren gepoolt, gewogen und mit 9 Teilen 0,4 M $HCLO_4$ homogenisiert. Die weitere Erarbeitung erfolgte wie oben angegeben.

3.2.3. Histaminbestimmung im Magengewebe und in verschiedenen anderen Organen nach 8 Stunden Streßdauer (Immobilisation)

Die Versuche wurden an Ivanovas-Tieren vom 23.04.1974 - 21.05.1974, und an Hannover-Tieren vom 27.05.1974 - 10.06.1974 durchgeführt. Mit dem Versuch wurde morgens um 8.00 Uhr begonnen, und die Tiere wurden nach 8 Stunden Immobilisation getötet. Die Versuchsdurchführung entsprach 3.2.2.. Nach dem Tod der Tiere wurden sieben Organe entnommen, von je fünf Tieren gepoolt, gewogen und mit 9 Teilen 0,4 M Perchlorsäure homogenisiert. Die weitere Verarbeitung erfolgte wie oben angegeben.

3.3. Histaminbestimmung

Histamin wurde nach der Methode von Lorenz et al., (1970) bestimmt.

3.3.1. Isolierung von Histamin aus Rattenmägen

Um die Extraktion von Histamin aus Rattenmägen zur

fluorometrischen Bestimmung durchzuführen, wurde das Magengewebe gewogen und mit 9 Teilen 0,4 M $HCLO_4$ mit dem Ultraturrax homogenisiert, und für 30 min. bei 1800 x g zentrifugiert. 4 ml des Überstandes wurden zur Histaminbestimmung verwendet.

3.3.2. Ionenaustauschchromatographie an Dowex 50

Die 4 ml des Perchlorsäureüberstandes der Gewebe wurden mit 5 M NaOH und 0,1 M Natriumphosphatpuffer (pH 6,5) an der Glaselektrode auf pH 6,5 eingestellt und auf eine kleine Säule (0,3 x 2 cm) mit Dowex 50 W-X 8, H^+ aufgetragen, die mit 0,1 M Natriumphosphatpuffer (6,5) equilibriert war. Die Säulen wurden mit 5 ml 0,1 M Natriumphosphatpuffer (pH 6,5), 1 ml doppelt destilliertem Wasser und 5,0 ml 1M HCL gewaschen. Das Histamin wurde mit 3,0 ml 4M HCL eluiert.

3.3.3. Die fluorometrische Bestimmung

Zur fluorometrischen Bestimmung des Histamins wurde das Eluat mit einem gleichen Volumen bidestilliertem Wasser verdünnt. Die Volumina und Konzentrationen der Reagentien, die der Reaktionslösung zugeführt waren, wurden jedoch leicht verändert, um die Bestimmung der Anwendung von halbautomatischen oder automatischen Pipetten (Eppendorf^R - Pipetten) anzupassen. 1ml dieser verdünnten Lösung (3 ml Eluat + 3 ml H_2O) wurde mit 0,5 ml 5M NaOH und 0,1 ml o-Phthaldialdehyd-Lösung (1% W/V) in Methanol gemischt. Nach 2 Minuten wurden 1,0 ml 1M $H_3 PO_4$ zugegeben und die Fluoreszenz bei 21 + 0,5° Celsius in einem Zeiss-Spektrofluometer gemessen. Anregung bei 360 nm, Emission bei 450 nm.
Histamin im Gewebe wurde als Histamindihydrochlorid/g

Frischgewicht ausgedrückt. Die Fluoreszenzintensität war der Histaminkonzentration in einem Bereich von 10 - 700 ng Histamindihydrochlorid/ml verdünntes Eluat direkt proportional.

3.4. Statistik

Da die Histamingehalte der Gewebe eine normale Häufigkeitsverteilung aufweisen (Lorenz et al., 1974, 1976), wurde für Lage- und Streuungskenngrößen das $\bar{x}$ - S.D. - System verwendet. Die Signifikanz wurde mit dem Student-T-Test geprüft. Dabei wurde ein Olivetti-Tischcomputer (Programma 102) verwendet.

4. Ergebnisse

4.1. Histamingehalte der Organe verschiedener Rattenstämme

Bei den verschiedenen Rattenstämmen (Abb.6) war der Histamingehalt der Organe nicht einheitlich. Alle Organe enthalten zwar Histamin, doch die höchsten Histamingehalte befanden sich in Zunge und Magencorpus bei allen vier Stämmen. Die Organe mit der geringsten Histaminkonzentration waren Leber, Milz und Niere, und auch dies war bei allen vier Stämmen gleich. Hinsichtlich der Streuung fiel aber auf, daß Zunge, Magenantrum und Lunge die größten Differenzen zwischen den einzelnen Messungen aufwiesen. Bei den übrigen Organen lag der Variationskoeffizient bei etwa 20-30%. Betrachtete man aber den Histamingehalt einzelner Organe oder Organgruppen, so ließen sich signifikante, beträchtliche Unterschiede zwischen den einzelnen Stämmen nachweisen. In der Parotis war der Histamingehalt bei den Tieren der Süddeutschen Versuchstierfarm und bei den Hannover-Tieren erheblich höher, als bei den beiden anderen Stämmen, ein Trend, der auch bei der Glandula submaxillaris festzustellen war. Beim Thymus lagen die Ivanovas-Tiere niedriger als die übrigen drei Stämme, Beim Zwerchfell die Hannover-Tiere. Bei der Lunge hatten die Ivanovas-Tiere den höchsten Histamingehalt, in der Leber und der Milz die Hannover-Tiere.
Von einigem Interesse war der Befund im Vormagen. Die Hannover-Tiere stammten von einem NIH-Stamm ab, der bekanntermaßen viele Histaminbildende Bakterien im Vormagen enthält (Horâkovâ et al., 1971). Alle

Organe	Histamingehalt ($\mu g/g; \bar{x} \pm S.D.$)			
	Ivanovas (I) n = 5	Kisslegg (K) n = 4	Südd.Versuchstierfarm (S) n = 5	Hannover (H) n = 5
Parotis	18,5 ± 6,9	18,8 ± 6,1	28,0 ± 6,0	30,6 ± 11,9
Zunge	58,2 ± 29,2	47,1 ± 20,8	62,8 ± 33,0	55,0 ± 14,1
Gl.Submaxillaris	16,9 ± 3,3	28,0 ± 6,9	33,4 ± 9,2	44,3 ± 9,4
Thymus	13,9 ± 4,1	18,8 ± 4,3	19,2 ± 6,1	18,3 ± 4,4
Oesophagus	14,4 ± 4,6	17,5 ± 4,3	12,7 ± 2,1	14,5 ± 3,1
Zwerchfell	18,3 ± 3,3	21,0 ± 1,2	23,8 ± 4,9	16,8 ± 5,9
Herz	4,7 ± 0,8	4,4 ± 1,5	3,3 ± 0,4	3,1 ± 1,2
Lunge	9,4 ± 4,3	6,6 ± 0,7	6,7 ± 2,9	5,4 ± 2,5
Leber	1,7 ± 0,2	1,8 ± 0,5	1,5 ± 0,2	2,6 ± 0,4
Milz	2,4 ± 0,7	2,7 ± 0,4	1,7 ± 0,2	3,4 ± 0,6
Niere	1,4 ± 0,4	1,5 ± 0,6	1,3 ± 0,2	1,5 ± 0,4
Fundus (Vormagen)	12,5 ± 3,4	12,6 ± 3,5	12,5 ± 2,8	7,7 ± 2,5
Corpus	38,5 ± 4,8	33,8 ± 10,2	57,6 ± 9,2	55,2 ± 8,6
Antrum	16,5 ± 8,9	15,8 ± 3,4	15,7 ± 5,5	15,1 ± 3,5
Duodenum	16,8 ± 2,7	22,8 ± 9,5	9,7 ± 5,2	13,7 ± 4,7
Jejunum	14,1 ± 2,5	40,5 ± 8,2	16,5 ± 2,6	18,5 ± 2,8
Ileum	9,5 ± 3,9	28,9 ± 5,0	14,4 ± 4,9	14,1 ± 4,8
Colon	8,4 ± 2,2	10,3 ± 1,9	8,4 ± 1,5	9,2 ± 1,6

Abb.6 Histamingehalte der Organe verschiedener Rattenstämme

Einzelwerte als Meßwerte von je zwei Tieren. $\bar{x} \pm$ S.D. aus den entsprechenden Einzelwerten berechnet. Zur Kennzeichnung der Tierstämme siehe Material. Statistische Signifikanz: Parotis I/S p 0,05, Submaxillaris I/H $p < 0{,}001$, I/K $p < 0{,}02$. Thymus I/S $p < 0{,}2$. (n.s.), Zwerchfell S/H $p < 0{,}1$ (n.s.), Lunge I/H $p < 0{,}01$. Corpus K/S $p < 0{,}01$, I/S $p < 0{,}005$, Duodenum K/S $p < 0{,}05$, Jejunum I/K $p < 0{,}001$, Ileum I/K $p < 0{,}001$.

anderen Stämme aber enthielten bedeudend mehr Histamin im Vormagen, was eine große Überraschung darstellte.

Für unsere Versuche beim Streßulkus waren die Histamingehalte im Magencorpusbereich von besonderem Interesse. Hier bestanden zwischen den Ivanovas- und Kissleggtieren einerseits, und den beiden übrigen Stämmen andererseits, signifikante Unterschiede. Aus diesem Grunde wurden auch Ivanovas-Tiere und Hannover-Tiere für die weiteren Untersuchungen verwendet. Schließlich sei noch auf den hohen Histamingehalt im gesamten Darmtrakt der Kisslegg-Tiere hingewiesen. Aus den Unterschieden an Histamingehalten lassen sich keine Schlüsse auf den Einfluß von Bakterien oder deren Züchtung auf die Höhe der Histaminkonzentrationen im Gewebe ziehen.

4.2. Histamingehalte und Streßulzera in der Magenwand bei Ivanovas-Ratten nach verschiedenen Zeiten eines Immobilisationsstreßes.

Der Histamingehalt in der Magenwand war während eines ganzen Tages nicht gleichbleibend, sondern wies erhebliche Veränderungen auf (Abb.7). Die niedrigsten Werte (trotz Fasten) wurden gegen Mittag gemessen (11.oo und 14.3o), die höchsten Werte gegen Morgen (5.oo und 8.oo).
Auch die immobilisierten Tiere zeigten Veränderungen des Histamingehaltes im Drüsenmagen zu den verschiedenen Tageszeiten. Im Vergleich zu den Kontrolltieren aber nahm die Histaminkonzentration bei ihnen wieder rascher zu und erreichte um 30% höhere Werte zu den Hauptaktivitätszeiten der Tiere am Nachmittag

Tageszeit	Zeit seit Versuchs-beginn (h)	Histamingehalt (µg/g) $\bar{x} \pm$ S.D. (n=10)
9.3o	2	38,9 ± 8,4
11.oo	4	34,5 ± 9,1
14.3o	8	38,9 ± 8,9
18.oo	12	41,0 ± 14,8
21.3o	16	44,0 ± 9,6
5.oo	20	44,6 ± 8,4
8.oo	24	44,9 ± 8,5
14,3o	30	34,6 ± 3,5

Abb.7 Histamingehalte der Magenwand bei Ivanovas-Ratten im Tagesgang (nicht gestreßte Tiere)

Beginn der Versuche 5.3o morgens. Unterschied 4/24 Stunden $p < 0,02$, 24/30 Stunden $p < 0,005$.

(8-12, und 30 Stunden nach Streßbeginn) (Abb.8). Die Hauptaktivitätszeiten waren durch Fütterung in der Eingewöhnungsphase festgelegt.

Damit führt Streß durch Immobilisation zu signifikanten Veränderungen im Histamingehalt der Magenwand, die auch das Erfolgsorgan für die Streßschädigung darstellt. Es wird zu überlegen sein, welche Bedeutung diesen Histaminspiegelveränderungen bei der Streßulkuskrankheit zukommt.

Zunächst sei aber noch die Entwicklung der Streßulkusrate über den Versuchszeitraum festzustellen (Abb.9). Nach 8 Stunden stellt sich bei der gewählten Darstellung ein kurzes Maximum heraus, doch nimmt die Zahl der Ulzera bis 20 Stunden zu. Danach kommt es unter Auftreten einer erheblichen Streuung zu einer Abnahme der Ulzera, möglicherweise durch Eintreten von Heilungsvorgängen.
Zwischen Veränderungen des Histamingehaltes und Streßulkusentwicklung läßt sich keine einfache Korrelation herstellen. Die Befunde werden in der Diskussion erläutert.

4.3. Histamingehalte verschiedener Organe von Ivanovas- und Hannover-Ratten nach 8 Stunden Immobilisationsstreß.

Bei den Hannover-Ratten kam es nach 8 Stunden Immobilisationsstreß zu einer Zunahme der Histaminkonzentration im Magen, die der bei den Ivanovas-Ratten entsprach (Abb.10). Daneben veränderte sich aber auch der Histamingehalt der Lunge, der mit 60% erheblich zunahm. Die übrigen untersuchten Gewebe zeigten keine derartigen Veränderungen des Histaminspiegels.

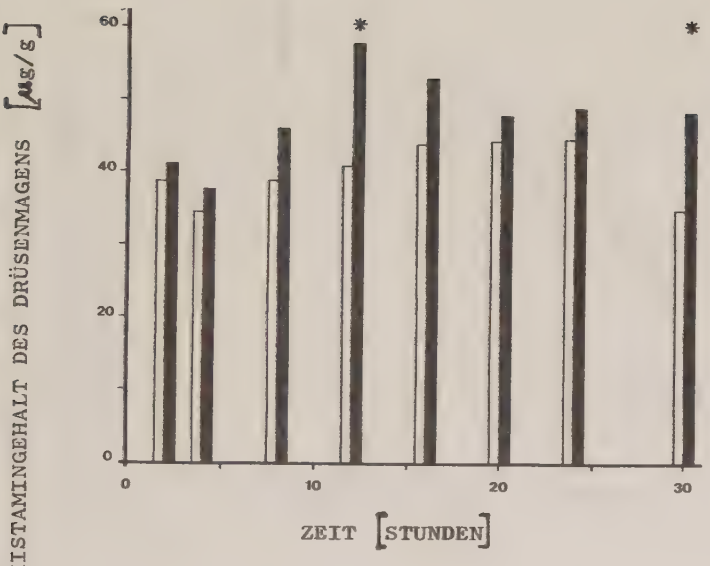

Abb.8 Histamingehalt des Drüsenmagens der weiblichen Ratte während Immobilisationsstreß.

Mittelwerte aus 10 Versuchen an insgesamt 1000 Tieren. Die Gewebe von je 5 Tieren in einem Käfig wurden gepoolt. ☐ Kontrolltiere (nur fasten), ▨ Streßtiere (Fasten und Immobilisation). Signifikanz im Student-T-Test: Kontrolltiere 4/20 Stunden $p < 0{,}001$, Kontrolltiere/Streßtiere bei 12 und 30 Stunden $p < 0{,}005$.

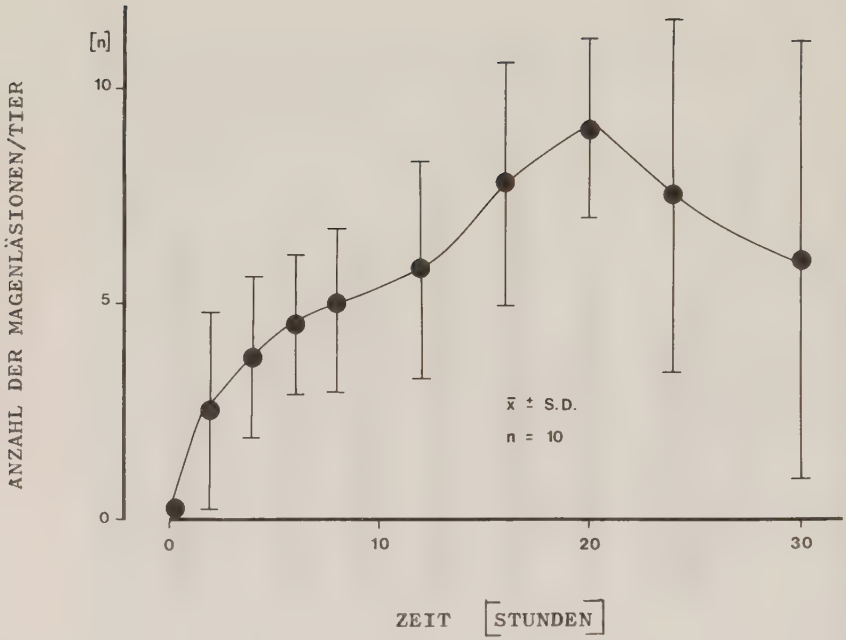

Abb.9 Entwicklung der hämorrhagischen Läsionen in der Magenschleimhaut der Ratte in Abhängigkeit von der Dauer des Restraints.
$\bar{x} \pm$ S.D. aus 10 Versuchen. Sonstige Bedingungen siehe Methodik. Berechnung der Stressulkuszahl nach Reimann et al., (1977).

O r g a n e	Histamingehalt in µg/g ($\bar{x} \pm$ S.D.)	
	Kontrolltiere	Streßtiere
Gl. submaxillaris	21,0 ± 7,8	21,3 ± 6,4
Drüsenmagen	26,9 ± 4,5	30,7 ± 4,2 *
Leber	1,7 ± 1,0	2,2 ± 1,0
Milz	2,1 ± 0,9	2,1 ± 1,7
Dünndarm	17,8 ± 3,8	14,8 ± 4,7
Niere	0,9 ± 0,5	0,8 ± 0,4
Lunge	4,4 ± 1,6	6,9 ± 1,3 * *

Abb.10 Histamingehalt verschiedener Organe der weiblichen Hannover-Ratte nach Immobilisationsstreß von 8 Stunden. n = 7
Student-t-Test für Magen* und Lunge**
$p < 0,2$ bzw. $p < 0,1$.

Auch bei Ivanovas-Ratten ließen sich die Ergebnisse an Magen und Lunge reproduzieren (Abb.11). Die Histamingehalte der Lunge nahmen um 68% zu, was mit dem Ergebnis bei den Hannover-Tieren gut übereinstimmt. Somit sind die streßbedingten Veränderungen des Histamingehaltes nicht von der Züchtung von zwei Rattenstämmen abhängig.

4.4. Reproduzierbarkeit von Histaminbestimmungen über Monate als Voraussetzung für den Nachweis von Veränderungen des Histamingehaltes im Gewebe.

Bei Untersuchungen über viele Monate muß sichergestellt werden, daß die Histaminbestimmung hinsichtlich Präzision und relativer Richtigkeit sich nicht entscheidend verändert. Um dies zu prüfen, wurde exogenes Histamin---- als interner Standard---- Organproben von Magen, Leber, Milz und Niere zugefügt. Zwei Proben, wie bei der Qualitätskontrolle, wurden täglich mit den Meßproben mitgeführt, außerdem wurde die Ausbeute an verschiedenen Tagen errechnet. Das Ergebnis für die Leber als dem am häufigsten untersuchten Organ ist in Abb.12 dargestellt.Demnach ist die Methode mit einem Variationskoeffizienten von 6-7 % ausreichend präzise und hinsichtlich der Ausbeute auch von hoher relativer Richtigkeit (Übereinstimmung der beiden Mittelwerte der Ausbeute!).

O r g a n e	Histamingehalt in µg/g ($\bar{x} \pm$ S.D.)	
	Kontrolltiere	Streßtiere
Gl. submaxillaris	23,0 ± 8,8	24,2 ± 11,8
Drüsenmagen	49,0 ± 16,6	65,5 ± 25,4 *
Leber	3,3 ± 2,1	4,4 ± 2,8
Milz	2,8 ± 2,1	2,9 ± 1,7
Dünndarm	32,2 ± 24,1	29,9 ± 9,4
Niere	1,5 ± 1,1	2,0 ± 1,0
Lunge	7,8 ± 0,8	13,1 ± 0,6 **

Abb.11 Histamingehalt verschiedener Organe der weiblichen Ivanovas-Ratte nach Immobilisationsstreß vo 8 Stunden.
Signifikanzprüfung mit dem Student-t-Test:
*$p < 0,4$; **$p < 0,001$.

Versuchsserie 1		Versuchsserie 2			
Ereignis	% Ausbeute	Ereignis	% Ausbeute	Ereignis	% Ausbeu
1	84	1	100	17	89
2	93	2	94	18	93
3	97	3	100	19	95
4	85	4	105	20	102
5	88	5	107	21	95
6	99	6	83	22	95
7	93	7	89	23	104
8	98	8	95	24	103
9	101	9	74	25	106
10	98	10	89	26	92
11	107	11	83	27	111
12	101	12	98	28	95
13	99	13	103	29	103
14	101	14	111	30	87
15	92	15	114		
16	95	16	88		
$\bar{x} \pm$ S.D. n = 16	96 ± 6			$\bar{x} \pm$ S.D. n = 30	97 ± 6,6

Abb.12 Reproduzierbarkeit der Histaminbestimmung in Lebergewebe, gemessen anhand eines internen Standards.
Serie 1: 18.03.-08.06.1974;
Serie 2: 24.04.-26.06.1975
Variationskoeffizient von Serie 1 6,5%, von Serie 2 6,8%. Für jede Ausbeute wurden 2 Bestimmungen durchgeführt.

5. Diskussion

5.1. Histamingehalte in Organen verschiedener Rattenstämme

Im Gegensatz zu anderen Wirkstoffen, deren Bildungs- und Speicherorte auf ein oder wenige Organe beschränkt sind, wie z.B. die Hormone, kommt Histamin "ubiquitär" vor (Feldberg, 1956). Seine Konzentration ist von Tierart zu Tierart und von Organ zu Organ verschieden, weshalb es interessiert, welche Ursache und welche Bedeutung für ein Organ oder Organsystem der jeweilige Histamingehalt hat (Lorenz et al., 1973).

Die Histamingehalte in Organen verschiedener Stämme wurden bisher noch nicht untersucht. Es ist keinesfalls klar, wodurch er im einzelnen reguliert wird, durch genetische Faktoren, Hormone, Umgebungsbedingungen oder durch alle drei Faktorengruppen in unterschiedlichen Ausmaß. Versuche an zwei Kollektiven von Bastardhunden aus München und Marburg zeigten ebenfalls signifikante Unterschiede im Histamingehalt der Magenschleimhaut und des Blutes (Schulz,1977). Interessant ist, daß sich bei zwei originär geographisch verschiedenen Hundekollektiven signifikant verschiedene Histaminspiegel in der Magenwand zeigten, obwohl die Untersuchungen unter gleichen Bedingungen in Marburg durchgeführt wurden. Die Tatsache, daß Bastardhunde verwendet wurden, schließt in diesem Fall genetische bzw. rassespezifische Unterschiede mit großer Wahrscheinlichkeit aus.
Auf jeden Fall aber weisen immer mehr Befunde darauf hin, daß beim Vergleich von Ergebnissen verschiedener Arbeitsgruppen die Versuchsbedingungen genau bekannt sein müssen und Angaben über die Herkunft der Tiere

miteingeschlossen sein müssen. Sprague-Dawley Tiere sind eben nicht gleich Sprague-Dawley Tiere, und SPF-Tiere können, aber müssen sich nicht von Normaltieren unterscheiden.
Bei unseren Streßulkusuntersuchungen haben wir mit zwei Stämmen gearbeitet, wobei der eine Stamm einen hohen, der andere Stamm einen niedrigen Histamingehalt im Magen aufwiesen. Die Veränderungen des Histaminspiegels im Gewebe nach Streß waren aber in beiden Fällen dieselben.

5.2. Veränderungen im Histamingehalt der Magenwand durch Immobilisationsstreßses.

Während des Immobilisationsstreßes kam es zu signifikanten Erhöhungen des Histamingehaltes im Drüsenmagen der Ratte. Das Maximum der Streßulkusbildung stimmte dabei mit den maximalen Erhöhungen des Histamins nach 12 bzw. 30 Stunden nicht überein. Dies kann aber nicht ohne weiteres als ein Argument gegen eine Beteiligung des Histamins bei der Streßulkuspathogenese gewertet werden. Andere Organe, mit Ausnahme der Lunge, ließen bisher keine signifikanten Veränderungen erkennen.
Im Rattenmagen liegen wenigstens vier zelluläre Histaminspeicher vor, typische und atypische Mastzellen, enterochromaffine und enterochromaffin-artige Zellen. Ihr Histamingehalt muß sich unter Streßbedingungen keinesfalls gleichsinnig verändern, sondern kann in einem Fall zunehmen, im anderen Fall abnehmen. Die Erhöhung des Histamingehaltes im Streß spricht für eine gesteigerte Histaminbildung, die auch von Schauer et al., (1974) bereits nachgewiesen werden konnte.

Veränderungen im Histamingehalt und Streßulkusentwicklung brauchen nicht parallel zu verlaufen. Wenn letztere eine Folge von gesteigerter Histaminbildung ist, muß das Maximum der Streßulkusentstehung später erwartet werden als die gesteigerte Histaminbildung und -freisetzung.

5.3. Reproduzierbarkeit der Histaminbestimmungen über längere Versuchsperioden.

Bestimmungen von Stoffen über einen längeren Versuchszeitraum schließen das Risiko von systematischen und willkürlichen Fehlern ein, die bei Versuchen an einzelnen Tagen ohne Bedeutung sind. Aus diesem Grunde wurde in der klinischen Chemie die Qualitätskontrolle eingeführt, die sich aber bei den Rattenorganen nicht mit Referenzmaterial, sondern nur durch die "Interne-Standard-Methode" durchführen ließ. Zu unserer eigenen Überraschung war dabei die Präzision von Tag-zu-Tag nicht wesentlich schlechter (6%), als die für Einzelbesimmungen angegebene Präzision am selben Tage (4%) (Lorenz et al., 1970). Damit ist die Histaminbestimmung in Organen der Ratte als außerordentlich gut reproduzierbar anzusehen. Aber auch die Mittelwerte von zwei Meßserien unterschieden sich nicht signifikant. Damit ist eine relative Richtigkeit über einen langen Zeitraum zu gewährleisten, was für die Vergleichsuntersuchungen bei den Tierstämmen außerordentlich war. Unterschiede zwischen ihnen hinsichtlich des Histamingehaltes lassen sich damit nicht durch Fehlbestimmungen erklären, sondern sind echte biologische Unterschiede.

6. Zusammenfassung

Um die Frage eines Zusammenhanges zwischen Histamin und Streßulkuspathogenese zu prüfen, wurden Histamingehalte in Organen der Ratte unter Normal- und Streßbedingungen untersucht. Der Streß wurde durch Immobilisation der Tiere ausgelöst, Histamin wurde fluorometrisch bestimmt.

Bei verschiedenen Rattenstämmen wurden in einzelnen Organen erheblich unterschiedliche Histamingehalte gemessen. Sie lassen sich aber nicht ohne weiteres auf genetische Unterschiede zurückführen, auch nicht auf SPF- oder Normalbedingungen. Für die weiteren Versuche wurden zwei Stämme ausgewählt, die einen hohen bzw. niedrigen Histamingehalt in der Magenschleimhaut aufwiesen (Ivanovas- und Hannovertiere, beide Sprague-Dawley).

Im Drüsenmagen der weiblichen Ratte kam es während des Immobilisationsstreßes zu signifikanten Erhöhungen des Histamingehaltes. Diese traten nach acht-stündigem Streß lediglich noch in der Lunge auf, nicht aber in den übrigen Organen. Obwohl das Maximum der Streßulkusbildung mit der Erhöhung des Histamingehaltes zeitlich nicht übereinstimmte, konnte nicht ausgeschlossen werden, daß Histamin bei dieser Erkrankung eine Rolle spielt.

7. LITERATUR

BARTH,H., NIEMEYER,I., LORENZ,W.: Studies on the mode of actions of histamine H_1- and H_2-recepter antagonists on gastric histamine methyltransferase, Agents and Actions 3, 138 (1973)

BARTH,H., NIEMEYER,I., LORENZ,W.: Studies on the mechanism of inhibitation of gastric histamine methyltransferase by H_1- and H_2-recepter antagonists. In: Int.Symp. on Histamine H_2-Receptor Antagonists. C.J. Wood, M.A. Simkins (eds.) Deltakos (UK), London, p. 115 (1973a)

BARTH,H., LORENZ,W., TROIDL,H.: Effect of amodiaquine on gastric histamine methyltransferase and on histamine stimulated gastric secretion. Brit.J. Pharmacol. 55 321-327 (1975)

BARTH,H., TROIDL,H., LORENZ,W., RHODE,H.: Histamine and peptic ulcer disease: Histamine methyltransferase activity in gastric mucosa of control subjects and duodenal ulcer patients Agents and Actions (in press) (1977)

BONFILS,S. and LAMBLING,A.: Les ulcérations gastriques provoquées le rat blanc par la cortisone et la delta-cortisone. Arch. Mal. Appar. dig. 46: 385-399 (1957)

BONFILS,S., LAMBLING,A.: Psychological factors and psychopharmacological actions in the restraintinduced gastric ulcer. In: Skoryna, St.C., H.L. Bockus (Hrsg): Pathophysiology of Peptic Ulcer (Philadelphia 1963), S. 153

BRODIE,D.A., HANSON,H.M.: A study of the factors involved in the production of gastric ulcer by the restraint technic. Gastroenterology 38 (1960), 353

BÜCHNER,F., MOLLOY,P.S.: Das echte peptische Geschwür der Ratte. Klin. Wschr. 6 (1927), 2193

COOKE,A.R.: Role of adrenocortical steroids in the regulation of gastric secretion. Gastroenterology 52(1967), 272

DASKALAKIS, T., MAMALIS,Z. and Pratsica-Ougouzlogou, Mme.: Les variation du Pouvoir Histaminopexique Sérique au cours des Ulcéres provoqués par la Butazolidine. Arch. Mal. Appar. dig. 52: 1033-1044 (1966)

DJAHANGUIRI,B., HEMMATI,S., SADEGHI,D., FIROUZABADI,A.: The prevention of acute gastric ulcer in the rat by a-methyldopa. Med. Pharmacol. Exp. 17 (1967), 427

DRAGSTEDT,L.R.: Section of vagus nerves to the stomach in the treatment of diodenal ulcer. I: Surgery of the stomach and duodenum (Harkins,H.N., Nyhus,L.M. (eds.) Little, Brown and Company, Boston, p. 461 (1962)

DYKES,P.W., KANG,J.Y., HOARE,A., HAWKINS,C.F. and MILLS, J.G.: Treatment of upper gastrointestinal hämmorrhage with cimetidine. Royal College of Physicians, London, October 26 and 27, (1976)

EAGLETON,G.B. and WATT,J.: The Selective Production of Gastric and Duodenal Ulceration Using Histamine. Peptic Ulcer, Copyright (1971), Munksgaard, Copenhagen, Denmark

EMAS,S.: Gastric acid secretion in sypathectomized gastric fistula cats, before and after reserpine treatment, and in gastric fistula cats during guanethidine treatment. Acta physiol.scand. 60 (1964), 57

ENERBÄCK,L.: Mastcells in rat gastrointestinal mucosa. Acta path. et microbiol. scand. 66, 303-312 (1966)

FEIFEL,G., LORENZ,W., HUHND,A., ZBORALSKI,B.: Die Bedeutung von Histamin bei der Pathogenese akuter Erosionen im Rattenmagen. Res. Z. ges. exp. Med. 157, 206-207 (1972)

FELDBERG,W.: Distribution of histamine in the body. Ciba foundation symposium on histamine, J.& A. Churchill, London, 4-13 (1956)

FLECHTER,D.G., HARKINS,H.N.: Acute peptic ulcer as a complication of maior surgery, stress, or trauma. Surgery 36 (1954), 212

GÖKSEN,Y., HARDY,J.D.: Prevention of steroid ulcerogenesis by vagotomy in dogs. Surg. Gynec. Obstet. 126 (1968), 547

GUTH,P.H., HALL,P.: Microcirulatory and mast cell changes in restraint induced gastric ulcer. Gastroenterology 50 (1966), 562

GUTH,P.H., KOZBUR,X.: Pathogenesis of gastric microcirulatory and mast cell changes in restraint stress. Amer. J. dig. Dis. 13 (1968), 530

GUTH,P.H., KOZBUR,K.: Microcirulatory and cell changes in restraint stress. Amer. J. dig. Dis. 14 (1969), 113

HAKANSON,R., LILJA,B., OWMAN,Ch.: Proberties of a new system of amine-storing cells in the gastric mucosa of the rat. Europ. J.Pharmacol. 1 188 (1967)

HAKANSON,R., LILJA,B., OWMAN,Ch.: Cellular localization of histamine and monoamines in the gastric mucosa of man. Histochemie 18, 74 (1969)

HAKANSON,R., OWMAN,Ch., SJÖBERG,N.O., SPORRONG,B.: Amine mechanismus in enterochromaffin and enterochromaffinlike cells of gastric mucosa in various mammals. Histochemie 21 189 (1970)

HAY,L.J., VARCO,R.L., CODE,C.F. and WANGENSTEIN,O.W.: The experimental production of gastric and duodenal ulcers in labaratory animals by the Injection of histamine in beeswax.
Surg. Gynec. Obstet. 75: 178-182 (1942)

HIRVONEN,J., KAMPPURI,V., RÄSÄNEN,T.: Inhibition of vagally stimulated gastric secretion after mucosal mast cell degranulation. Acta physiol. scand. 70, 236 (1967)

HORAKOVA,U., ZIERDT,C.H. and BEAVEN,M.A.: Identifikation of Lactobacillus as the source of bacterial histidine decarboxylase in rat stomach. Europ.J. Pharmacol. 16, 66-77 (1971)

KAHLSON,G., ROSENGREN,E., SVAHN,D., THUNBERG,R.: Mobilisation and and formation of histamine in the gastric mucosa as related to acid secretion. J.Physiol. (London) 174 400 (1964)

KAHLSON,G., ROSENGREN,E., THUNBERG,R.: Accelerated mobilisation and formation of histamine in the gastric mucosa evoced by vagal excitation. J.Physiol. (London) 190, 455 (1967)

KATZ,D., SIEGEL,H.J.: Erosive gastritis and acute gastrointestinal mucosal lesions. Progr. Gastroenterol. 1 (1968), 67

KIM,K.S., SHORE,P.A.: Mechanism of action of reserpine and insulin on gastric amines and gastric acid secretion, and the effect of monoamine oxidase ihibition. J.Pharmacol. exp. Ther. 141, 321 (1963)

LAWRIE,J.H., SMITH,G.M.R. and FORREST,A.P.M.:
The histamine-infusions-test.
Lancet 1-2, 270 (1964)

LORENZ,W., PFLEGER,K., WERLE,E.: In vitro Hemmung der Histidindecarboxylasen durch antihyreoidale Substanzen, Biochem. Pharmacol. 17 (1968), 539

LORENZ,W. und PFLEGER,K.:
Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin im Magen. Klin. Wschr. 46, 57 (1968)

LORENZ,W. und WERLE,E.:
Occurrence, cellular distribution and subcellular localization of histamine in man, animals and plants. International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics Ed. R. Maxwell, Pergamon Press, Oxford (in Druck seit November 1968)

LORENZ,W., BENESCH,L., BARTH,H., MATEJKA,E., MEYER,R., KUSCHE,J., HUTZEL,M., WERLE,E.: Fluorometrie assay of histamine in tissues and body fluids: Choice of the purificatioun procedure and identification in the nanogram range. Analyt. Chem. 252, 94 (1970)

LORENZ,W., SCHAUER,A., REIMANN,H.-J.: Biochemical and histochemical studies on the histamine stores in the pig, Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 269, 416 (1971)

LORENZ,W., REIMANN,H.-J., BARTH,H., KUSCHE,J., MEYER,R., DOENICKE,A., HUTZEL,M.: A sensitive and specific method for the determination of histamine in human whole blood plasma. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 353,911 (1972)

LORENZ,W., DOENICKE,A., MEYER,R., REIMANN,H.-J., KUSCHE,J., barth,H., GEESING,H., HUTZEL,M., und WEISSENBACHER,B.: Histamine release in man by propanidid and thiopentone: Pharmacological effects and clinical consequences. Brit.J. Anaesth. 44, 355-369 (1972)

LORENZ,W., MATEJKA,E., SCHMAL,A., SEIDEL,W., REIMANN,H.-J., UHLIG,R., MANN,G.: A phylogenetic study on the occurrence and distribution of histamine in the gastrointestinal tract and other tissues of man and various animals. Comp. gen. Pharmacol. 4, 229 (1973)

LORENZ,W., SEIDEL,W., DOENICKE,A., REIMANN,H.-J., UHLIG,R., MANN,G., DORMANN,P., SCHMAL,A., HÄFNER,G., HAMMELMANN,H.: Elevated plasma histamine concentration in surgery: Causes and clinical significance.Klin.Wschr. 52, 419 (1974)

LORENZ,W., BARTH,H., THERMANN,M., SCHMAL,A., DORMANN,P., NIEMEYER,I.: Fluorometric histamine determination in canine plasma at normal condition, following application of exogenus histamine and during histamine release by Haemaccel®, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 355, 1097 1974a)

LORENZ,W., THERMANN,M., MESSMER,K., SCHMAL,A., DORMANN,P., KUSCHE,J., BARTH,H., TAUBER,R., HUTZEL,M., MANN,G., UHLIG,R.: Elevation of histamine elimination curves in plasma and plasma whole blood of several cirulatori regions: a method for studying kinetics of histamine release in the whole animal. Agents and Actions 4,336 (1974b)

LORENZ,W., REIMANN,H.-J., KUSCHE,J., BARTH,H., SCHMAL,A., NUSIME,H., SCHÜLLE,G., FROELICH,R., SCHMIDT,J., RAABE,R.: Effects of (+)-Catechin on several Enzymes of Histamine Metabolism and on Stress Ulcer Formation in the Female Rat. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology Suppl. 287,62 (1975)

LORENZ,W., TROIDL,H., SCHULZ,H., DORMANN,P., SCHMAL,A., MEYER,R., KUSCHE,J., BARTH,H., RHODE,H.: Stimulus-secretion coupling in the human and canine stomach: role of histamine Intern. Conf. on Stimulus-secretion coupling in the Gastrointestinal Tract. (R.M. Case and H.Goebell (eds). MTP press, Lancaster (1976) 177

LORENZ,W., DOENICKE,A., DITTMANN,S., SCHWARZ,B.: Anaphylaktische Reaktionen nach Applikation von Blutersatzmitteln beim Menschen. Anaesthesist 26, 664 (1977)

LUNDELL,L.: Acid secretion and mobilization of gastric mucosal histamine on combined cholinergic and pentagastrin stimulation Agents and Action 4, 211 (1974)

Mac DOUGALL,B.R.D., BAILEY,R.J. and WILLIAMS,R.: Histamine H_2-receptor antagonists in the prophylaxis control of acute gastrointestinal hämmorrhage in liver disease. (1976)

MITCHELL,R.G., CODE,C.F.: Urinary excretion of histamine after administration of cortisone. J. clin. Endocr. 14, (1959), 707

MORENO,O., BRODIE,D.A.: Effects of drugs on gastric hämorrhages produced by the adminitration of Polymyxin. B.J.Pharmacol. exp. Ther. 135: 259-264 (1962)

NIKODIJEVIC, und VANOV,S.:
The influence of thenalidine on reserpine- and serotonin-induced gastric ulcers in rats.
Experientia, 16, 464-465 (1960)

PFEIFFER,C.J.:
Cold Immersion, Restraint Stress an Ulcer Model in the Mouse for Rapid, Massive Screening, Peptic Ulcer, Munksgaard, Copenhagen, Denmark (1971)

RÄSÄNEN,T.: Tissue cosinophils and mast cells in the human stomach wall in normal and pathological condition. Acta path. microbiol. scand. Suppl. 129, 1 (1958)

RÄSÄNEN,T.: Mucosal mast cells of rat stomach; influence of ACTH, cortisone, and growth hormone: Gastroenterology 38, (1960) 70

RÄSÄNEN,T.: The role of adrenals on the mucosal mast cells of the gastrointestinal wall of rat. Acta physiol. scand. 52, (1961), 162

RÄSÄNEN,T.: Effects of dexamethasone, predinisone and cortisol on the mast cells and tissue eosinophiles in rat gastric mucosa. Acta endocr. (Kbh.) 41, (1962), 432

RÄSÄNEN,T.: Fluctuations in the mitotic frequency of the glandular stomach and intestine of rat under the influence of ACTH glucocorticoids,stress and heparin. Acta physiol. scand. 58, (1963), 201

RÄSÄNEN,T., TSAKINEN,E.:
Reserpine and gastrointestinal mucosal mastcells.
Acta physiol. scand. 68, 360-364 (1966)

REIMANN,H.-J., LORENZ,W., FISCHER,M., FRÖHLICH,R., MEYER,H.J., SCHMAL,A.: Histamine and acute hämorrhagic lesions in rat gastric mucosa: Prevention of stress ulcer formation by (+)-catechin, an inhibitor of specific histidine decarboxylase in vitro.
Agents and Actions 7, 69-73 (1977)

RITCHIE,W.P., BREEN,J.J., GRIGG,D.I., WANGENSTEEN,O.H.:
Effect of decreased levels of endogenous gastric tissue histamine on acid secretion and stress ulcer formation in the rat. Gut 8 (1967), 32

RITCHIE,W.P., BREEN,J.J., GRIGG,D.I.: Prevention of stress ulcer by reducing gastric tissue histamine. Surgery 62 (1967a), 596

ROSENBERG,A.: Production of gastric lesions in rats by combined cold and electrostress. Amer. J. dig. Dis. 12 (1967), 1140

SAWRY,J. and SAWRY,W.: Ulcer production with reserpine and conflict. J. comp. Physiol. Psychol. 57: 307-309 (1964)

SCHAUER,A., KUNZE,E., FEIFEL,G., PERMANETTER,W., FRAPS,P.: Increased Histidine and Dopa decarboxylase Activity in the rat stomach during Restraint Ulcer formation. Digestion, Vol. 11 Nr. 1-2 (pp. 12-24), (1974)

SCHAYER,R.W.: Studies on histamine-metabolizing enzymes in intact animals. J. biol. Chem. 203 (1953), 787

SCHAYER,R.W.: Formation and binding of histamine by rat tissue in vitro. Amer. J. Physiol. 187 (1956), 63

SCHAYER,R.W.: Histamine metabolism in the mammalian organism. Int. Symp. on Mechanism of Hypersensitivity (Boston 1959)

SCHULZ,S.: Doktorarbeit (1977)

SCHWARTZ,J.C., COHEN,Y., VALETTE,G.: Histidine decarboxylase gastrique et ulceres experimentaux chez le rat. Biochem. Pharmacol. 15 (1966), 2122

SELYE,H.: The alarm reaction and the diseases of adaption. Ann. intern. Med. 29 (1948), 403

SHAY,H., KOMAROV,S.A., FELS,S.S., MERANZE,D., GRUENSTEIN,M., SIPLET,H.: a simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rats. Gastroenterology, 5: 43-61 (1945)

SINGH,G.B., SHARMA,J.N. and KAR,K.: Pathogenesis of gastric ulceration produced under stress. J.Path. Bact. 94, 375-380 (1967)

SINGH,G.B.: Restraint Stress Ulceration and the Volume of Gastric Secretion in the Rat.

SKORYNA,S.C., FAM,F.S., KALM,D.S.: Exerience with Production of Experimental Gastric Ulcers by Local Thermal Injury. Peptic Ulcer, Munksgaard (Copenhagen, Denmark), (1971)

SPIRI,E., ROSETTI,M.: Über 58 Fälle von Stressulcera. Helv. chir. Acta 35 (1968), 44

TELFORD,J.M., WEST,G.B.: Some effects of corticosteroids on the metabolism of histamine and 5-Hydroxy-tryptamine in the rat. Brit.J. Pharmacol. 16 (1961), 360

THUNBERG,R.: Localization of cells containing and forming histamine in the gastric mucosa of the rat. Exp. Cell. Res. 47, 108 (1967)

THJODLEIFSSON,B., WORMSLEY,K.G.: Aspects of the effect of metiamide on pentagastrin-stimulated and basal gastric secretion of acid and pepsin in man. Gut 16 501 (1975)

TOBE,T., TANAKA,Ch.: Histamine containing cells in the human gastric mucosa. Histochemical study using microscopic spectrofluorometry. Amer.J. Gastroent. 58, 133 (1972)

TROIDL,H., LORENZ,W., BARTH,H., ROHDE,H., FEIFEL,G., SCHMAL,A., GOECKE,K., REIMANN-HUHND,A., and SEIDEL: Augmentation of pentagastrin stimulated gastric secretion in the Heidenhain pouch dog by amodiaquine: inhibition of histamine methyltransferase in vivo. Agents and Actions 3, 157-167 (1973)

TROIDL,H., LORENZ,W., ROHDE,H., FISCHER,M., HAMMELMANN,H.: Was ist gesichert in der Behandlung der Ulkuskrankheit durch Vagotomie? Internist (Berl.) 16, 575 (1975)

TROIDL,H., LORENZ,W., RHODE,H., HÄFNER,G., and RONZHEIMER,M.: Histamine and peptic ulcer: prospective study of mucosal histamine concentration in duodenal ulcer patients and in control subjects suffering from various gastrointestinal diseases. Klin. Wschr. 54, 947-956 (1976)

UHLSCHMID,H. und LEGIANDÉR,F.: World J. Surg. 1, 304 (1977)

WATT,J.:
Experimental histamine ulceration.
Pathophysiology of Peptic Ulcer ed. S.C. Skoryna.
Mc Gill University Press, Montral, pp. 213-232 (1963)

Herrn Prof. Dr. med. Wilfried Lorenz, meinem Doktorvater, danke ich für die Überlassung des Themas, seinen hilfreichen, wissenschaftlichen Rat; vor allem danke ich Ihm für seine außerordentlich freundliche Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Arbeit.
Mein Dank gilt weiterhin den Mitarbeitern der Abteilung, insbesondere Herrn Anton Schmal, für die tatkräftige, freundschaftliche Mithilfe.

L e b e n s l a u f

Am 14. Februar 1949 wurde ich in Wolnzach als Sohn der Eheleute Maria und Lorenz Reich geboren.
Von 1955 bis 1962 besuchte ich die Volksschule in Niederlauterbach und wechselte dann auf das Camerloher-Gymnasium nach Freising, wo ich 1970 das Abitur ablegte.
Zum Wintersemester 1970/71 begann ich das Zahnmedizinstudium an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn, das ich am 18.11.1975 mit dem Staatsexamen erfolgreich beendete.
Während der klinischen Semester erhielt ich eine Doktorarbeit am Institut für experimentelle Chirurgie (Direktor: Prof. Dr.med. W. Lorenz) bei meinem Doktorvater Prof. Dr.med. W. Lorenz.

Meine Assistentenzeit als Zahnarzt leistete ich in Landshut bei Dr. Kurt Heilmaier ab, wo ich von Februar 1976 bis Februar 1978 tätig war.

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn waren die Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Aurich, Aziz, Bernhardt, Bode, Castenholz, Dehnicke, Dimroth, Eißner, Golenhofen, Haberich, Hennis, Hensel, Hering, Heuser, Janke, Karlson, Koecke, Koransky, Niemeyer, Oehmig, Petry, Pfütz, Portig, Richter, Rohen, Rupec, Schienbein, Schiff, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schnell, Sekeris, Wesemann.